Aus dem Anatomischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. E. Tonutti

17-Hydroxykortikosteroid-Ausscheidung im Urin des Meerschweinchens nach Thyroxin- bzw. TSH-Gaben

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt
von

Fritz Johannes Seif
aus Frankfurt am Main

7592

1963

Dekan: Professor Dr. Dr. E. Fröhlich

Berichterstatter: Professor Dr. E. Tonutti

Sonderabdruck aus ***Endokrinologie***
Bd. 44 · Heft 5—6 · 1963
JOHANN AMBROSIUS BARTH / VERLAG / LEIPZIG
Printed in Germany

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Aus dem Anatomischen Institut der Universität Bonn
(Direktor: Professor Dr. E. Tonutti)

17-Hydroxykortikosteroid-Ausscheidung im Urin des Meerschweinchens nach Thyroxin- bzw. TSH-Gaben

Von F. J. Seif

Mit 4 Abbildungen

Bekanntlich ziehen hyper- und hypothyreotische Zustände eine Funktionsänderung der Nebennierenrinde nach sich. Experimenteller Hyperthyreoidismus beim Säugetier ist regelmäßig mit einer gesteigerten Funktion der Nebennieren-

rinde verbunden, die sich histologisch in einer progressiven Transformation und chemisch in einem mehr oder weniger gesteigerten Stoffwechsel der Kortikosteroide äußert (10, 11, 30, 34—37, 72). Hypothyreotische Zustände, wie sie nach strumigenen Substanzen oder nach Thyreoidektomie entstehen, zeigen dagegen eine verminderte Aktivität der Nebennierenrinde (1, 10, 11, 18, 20, 33, 34, 56, 72, 74, 75).

Bei Hyperthyreosen des Menschen sind die Erscheinungen von seiten der Nebennierenrinde uneinheitlich. Man beobachtet sowohl Bilder einer vermehrten Funktion (12, 52, 59, 60) als auch Zustände einer Insuffizienz (15, 31, 38, 43, 44). Hingegen ist beim Myxödem die Funktion des Rindenorganes vermindert (13, 29, 59).

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der 17-Hydroxykortikosteroid-Ausscheidung im Urin des Meerschweinchens nach Thyroxin- bzw. TSH-Gaben. Das Meerschweinchen wurde als Versuchstier gewählt, da es wie der Mensch im wesentlichen Kortisol bildet und darüber hinaus dieses vorwiegend in freier Form ausscheidet (9).

Methodik

Verwendet wurden männliche, 200—250 g schwere Meerschweinchen aus gleicher Zucht. Zur Urinsammlung wurden die Tiere einzeln in Stoffwechselkäfigen gehalten und mit Futterrüben und Löwenzahn ernährt. Die Raumtemperatur betrug 23 ± 1 °C.

Um Veränderungen der Versuchsergebnisse durch zusätzliche Stressreaktionen auszuschließen, wurden die Tiere 48 Std. vor Versuchsbeginn in die Käfige eingesetzt, damit sie sich an das neue Milieu gewöhnten. Anschließend wurde 48 Std. lang Harn zur Bestimmung der normalen 17-Hydroxykortikoid-Ausscheidung gesammelt und dann den Tieren die erste Injektion verabreicht. Die Urinausscheidung der 17-Hydroxykortikosteroide (17-OHCS) wurde mindestens bis zum 5. Tag, teilweise bis über den 10. Tag nach der Injektion verfolgt. Der Urin wurde teils in 12-, teils in 24stündigen Perioden gesammelt und bis zur jeweils folgenden 17-OHCS-Bestimmung im Kühlschrank bei 4 °C aufbewahrt.

Als Thyroxinpräparat diente Thyroxin-„Roche“ (R)[1]) und als TSH-Präparat Pretiron-Schering (R). Beide Hormone wurden intramuskulär injiziert.

Es wurden folgende Einzelversuche durchgeführt:

Versuch A: 28 Tiere; einmalige Injektion von 0,4 mg Thyroxin.
14 Kontrolltiere.

Versuch B: 16 Tiere; einmalige Injektion von 1,0 mg Thyroxin.
14 Kontrolltiere.

Versuch C: 12 Tiere; einmalige Injektion von 4,0 mg Thyroxin.
3 Kontrolltiere.

[1]) Thyroxin-„Roche“ (R) = d,l-Thyroxin-Natrium

Versuch D: 15 Tiere; Injektionen von je 0,2 mg Thyroxin an 6 aufeinanderfolgenden Tagen.
8 Kontrolltiere.

Versuch E: 7 Tiere; einmalige Injektion von 6 ME. TSH.

Versuch F: 6 Tiere; Injektionen von je 5 ME. TSH an 8 aufeinanderfolgenden Tagen.
3 Kontrolltiere.

Versuch G: 5 thyreoidektomierte Tiere; Beginn der Urinsammlung am 30. Tag nach der Operation.
8 Kontrolltiere.

17-Hydroxykortikosteroid-Bestimmung: Die 17-OHCS im Urin wurden nach einer abgewandelten Porter-Silber-Methode (61) bestimmt, wobei statt Chloroform Dichlormethan verwendet wurde. Die Methode ist bei Winkler et al. (71) im genaueren beschrieben.

Histologie der Nebennierenrinde und Schilddrüse: Aus den Versuchsgruppen A und D—G wurde ein Teil der Tiere zur histologischen Auswertung der Nebennieren und Schilddrüsen mit Chloroform abgetötet.

Beide Organe wurden mit Bouinscher Flüssigkeit fixiert und in Paraffin eingebettet. Die 7 μ dicken Schnitte wurden mit Hämatoxylin—Orange G—Phosphormolybdänsäure—Anilinblau (HOPA) gefärbt.

Zur Kernvolumenbestimmung in der äußeren Fasciculata der Nebennierenrinde wurden die gefärbten Schnitte mittels eines Projektionsmikroskopes 2000-fach vergrößert und aus je 4 zentralen Schnitten der gleichen linken Nebenniere 50 Kerne in ihren Konturen nachgezeichnet. Aus den größten und kleinsten Durchmessern (a und b) wurde das Kernvolumen $V = \frac{4}{6} \pi ab^2$ berechnet, wobei angenommen wurde, die Kerne stellten Rotationsellipsoide dar.

Die Epithelhöhen der Schilddrüsenfollikel wurden ermittelt, indem bei 1350facher Vergrößerung aus je 4 zentralen Schnitten der gleichen Schilddrüse die Konturen von 5 Zentralfollikeln nachgezeichnet und daraus 200 Maße für die Epithelhöhe gewonnen wurden.

Ergebnisse

Nach Verabreichung von Thyroxin und thyreotropem Hormon verhielten sich die Meerschweinchen deutlich erregter und nahmen das Futter begieriger auf als die Kontrolltiere. Bei allen behandelten Tieren zeigte sich ein Gewichtsabfall, der nach 0,4 mg Thyroxin (Versuch A) am 3. oder 4. Tag nach der Injektion am deutlichsten war. Das Gewicht lag an diesen Tagen etwa 10% niedriger als der Ausgangswert und etwa 20% niedriger als das Gewicht der Kontrolltiere am gleichen Tag mit gleichem Ausgangsgewicht. Am 6. Tage war das Ausgangsgewicht wieder erreicht. Nach wiederholten Injektionen von 0,2 mg Thyroxin (Versuch D) sank das Gewicht nach 5 Tagen um 30%, stieg nach dem 10. Tag wieder an und erreichte am 15. Tag den Ausgangswert (Abb. 1).

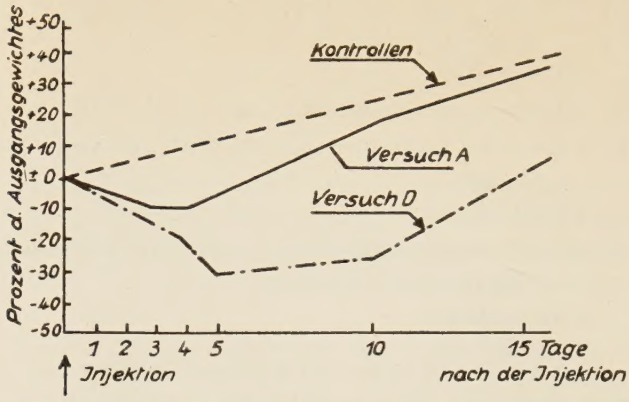

Abb. 1. Zu- und Abnahme des Tiergewichtes in Prozent des Ausgangsgewichtes in den Versuchen A und D

17-Hydroxykortikosteroid-Ausscheidung: Im Verlauf eines Jahres wurden im Urin von 25 Normaltieren 117 17-OHCS-Bestimmungen durchgeführt. Dabei ergab sich für das Meerschweinchen eine durchschnittliche 17-OHCS-Ausscheidung von 3,8 + 0,6 µg/h. Levin und Daughaday (37), die mit einer anderen Methode arbeiteten, erhielten bedeutend höhere Werte.

In Versuch A, nach 0,4 mg Thyroxin, verläuft die Kurve der 17-OHCS-Ausscheidungen der behandelten Tiere zeitlich fast parallel zu der Kurve der Kontrolltiere (Abb. 2). Innerhalb der Versuchsgruppe weisen alle Tiere eine gleichförmig schwankende Ausscheidung auf. Beim Vergleich der Ausscheidungswerte ergeben sich keine wesentlichen Unterschiede gegenüber den Kontrollen.

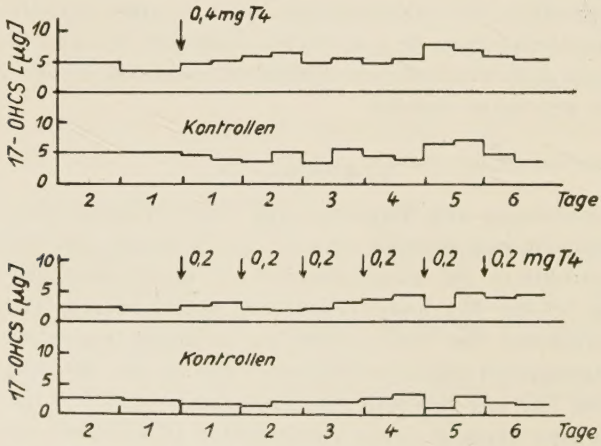

Abb. 2. Stündliche 17-OHCS-Ausscheidung nach 0,4 mg Thyroxin (Versuch A) und nach mehrmals 0,2 mg Thyroxin (Versuch D). (T_4 = Thyroxin)

Selbst die wiederholte Injektion von Thyroxin (Versuch D) bleibt ohne Einfluß auf den Verlauf der Ausscheidung. Auch hier bewegen sich die 17-OHCS-Werte im Bereich der Norm (Abb. 2).

Bei den übrigen Versuchsanordnungen (B, C, E, F und G) verläuft die Kurve der 17-OHCS-Ausscheidung ähnlich wie in Versuch A und D, so daß auf eine besondere Darstellung verzichtet werden kann.

Aus der Gewichtsabnahme am 3. und 4. Tag nach der Thyroxingabe ist zu schließen, daß um diese Zeit das Thyroxin seine stärkste Wirkung entfaltet. Um die 17-OHCS-Ausscheidung besonders im Bereich dieser Tage zu betrachten,

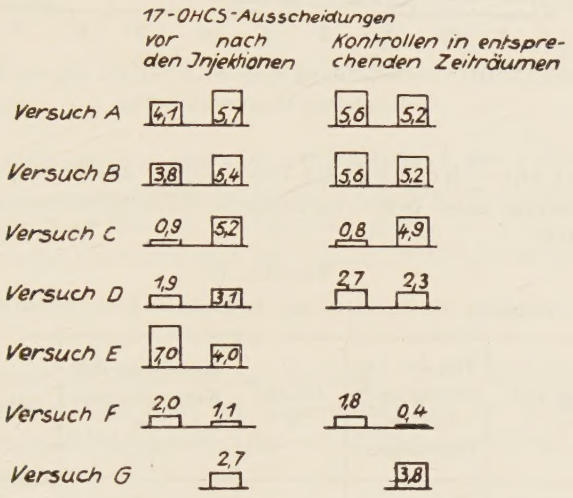

Abb. 3. Mittelwerte der 17-OHCS-Ausscheidung des 2. bis 5. Tages nach Injektionsbeginn bei behandelten Tieren im Vergleich zu den Ausscheidungen der Kontrolltiere im gleichen Zeitraum

werden in Abb. 3 die durchschnittlichen 17-OHCS-Werte des 2. bis 5. Tages mit den aus dem gleichen Zeitraum errechneten Durchschnittswerten der Kontrolltiere verglichen. Auch hierbei ergeben sich keine Unterschiede zwischen den behandelten und unbehandelten Tieren.

Im Rahmen des Versuches D ließ sich zeigen, daß nach täglichen Gaben von 0,2 mg Thyroxin die Tiere am 5. Tag nach der ersten Injektion durch zusätzliche Injektion von 8 I. E. ACTH ihre 17-OHCS-Ausscheidung nicht änderten. Dagegen zeigten die Kontrollen einen Anstieg (Abb. 4), der sich gegenüber dem Ausscheidungswert der behandelten Tiere statistisch sichern ließ ($t = 7{,}65$; $P < 0{,}001$).

Die 5 thyreoidektomierten Meerschweinchen schieden zwischen dem 30. und 35. Tag nach der Operation durchschnittlich 2,7 µg/h 17-OHCS im Urin aus. Dieser Wert liegt etwas niedriger als die Normalausscheidung von 3,8 µg/h, doch ist der Unterschied nicht signifikant ($t = 1{,}54$; $P > 0{,}05$).

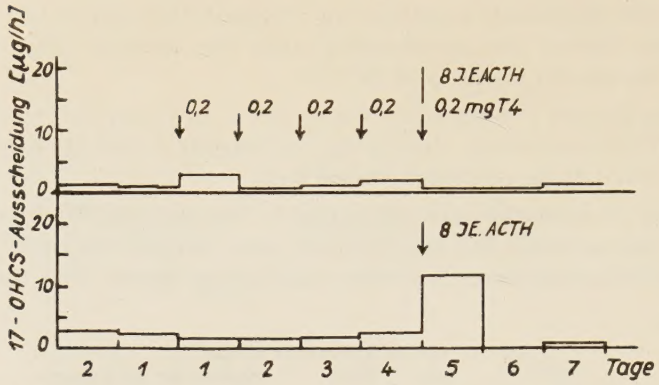

Abb. 4. Stündliche 17-OHCS-Ausscheidung nach 8 I. E. ACTH bei mit Thyroxin (T_4) vorbehandelten Meerschweinchen

Histometrische Ergebnisse: Über das Zellkernvolumen in der äußeren Fasciculata unter den verschiedenen Versuchsbedingungen gibt die Tabelle 1 Aufschluß.

Tabelle I

Volumina der Zellkerne aus der äußeren Zona fasciculata

Versuchsgruppe und Behandlung	Tag der Abtötung nach Behandlungsbeginn	Anzahl n	Mittelwert der Kernvolumina $m \pm \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$ [μ^3]	t-Wert	P-Wert
K Kontrollen	—	17	177 ± 8	—	—
A_1 1×0,4 mg T_4[1])	3.	7	186 ± 12	1,91	> 0,05
A_2 1×0,4 mg T_4	7.	6	215 ± 28	5,8	≪ 0,001
D 6×0,2 mg T_4	6.	5	210 ± 22	5,3	≪ 0,001
E 1×6 ME. TSH	7.	7	168 ± 12	1,82	> 0,05
F 7×5 ME. TSH	8.	6	220 ± 10	8,8	≪ 0,001
G Thyreoidektomie	35.	5	187 ± 21	1,62	> 0,05

[1]) T_4 = Thyroxin

Daraus wird ersichtlich, daß sowohl einmal 0,4 mg als auch 6mal 0,2 mg Thyroxin zu einer deutlichen Vergrößerung des Zellkernvolumens führen. Allerdings tritt diese erst um den 6. bis 7. Tag auf, denn die Untersuchung der Tiere am 3. Tag nach einmaliger Injektion von 0,4 mg Thyroxin ergab noch keinen Anstieg.

Bei den TSH-Versuchen bewirkte nur die 7malige Verabreichung von 5 ME. TSH am 8. Tag eine eindeutige Zunahme der Kernvolumina in der Fasciculata der Nebennierenrinde.

Thyreoidektomie beeinflußte in unserem Versuch die Kernvolumina nicht.

Tabelle II

Epithelhöhen der Schilddrüsenfollikel

Versuchsgruppe und Behandlung	Tag der Abtötung nach Behandlungsbeginn	Anzahl n	Mittelwert der Epithelhöhen $m \pm \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$ [μ]	t-Wert	P-Wert
K Kontrollen	—	18	7,3 ± 0,9	—	—
A_1 1×0,4 mg T_4[1])	3.	7	6,9 ± 0,7	0,8	> 0,05
A_2 1×0,4 mg T_4	7.	7	5,6 ± 1,2	3,2	< 0,01
D 6×0,2 mg T_4	6.	5	7,0 ± 1,6	0,47	> 0,05
E 1×6 ME. TSH	7.	7	9,0 ± 1,4	3,1	< 0,01
F 7×5 ME. TSH	8.	6	16,9 ± 1,2	17,2	≪ 0,001

[1]) T_4 = Thyroxin

Tabelle 2 zeigt das Verhalten der Epithelhöhen der Schilddrüsenfollikel. Thyroxin führt, wie zu erwarten, am 6. und 7. Tag zu einer Abnahme der Epithelhöhe, die allerdings in Versuch D auffallend gering ist. TSH-Gaben bewirken, wie bekannt, je nach Dosis und Zeit eine erhebliche Erhöhung des Schilddrüsenepithels.

Besprechung der Ergebnisse

In den vorstehend beschriebenen Versuchen (A—F) wurde nach Thyroxin- bzw. TSH-Gaben eine Zunahme des Kernvolumens in der äußeren Fasciculata der Nebennierenrinde beobachtet. Die 17-OHCS-Ausscheidung im Urin blieb jedoch unverändert.

Aus der Zunahme des Kernvolumens kann auf eine gesteigerte Stimulierung des Rindenorgans durch ACTH und somit auf eine vermehrte kortikotrope Funktion des Hypophysenvorderlappens geschlossen werden (3, 68). Dies geht erfahrungsgemäß mit einer erhöhten Produktion und Ausschüttung von 17-Hydroxykortikosteroiden einher (54). In Übereinstimmung mit dem Schrifttum (42, 46, 47) ergibt sich hieraus, daß Thyroxin über eine Mobilisierung von ACTH indirekt die Nebennierenrinde stimuliert. Nach Hypophysektomie ist daher Thyroxin ohne Einfluß auf die Nebennierenrindenfunktion (16, 17, 62).

In unseren Versuchen spiegelt sich diese Aktivität in der 17-OHCS-Ausscheidung nicht wider. Es ist daher anzunehmen, daß sich als Folge der Thyroxinwirkung der Kortikosteroidabbau ändert und dadurch die Ausscheidungswerte die Norm nicht übersteigen.

Im Säugetierorganismus werden die Kortikosteroide bekanntlich überwiegend in der Leber abgebaut. Dies beweisen zahlreiche Experimente an Laboratoriumstieren (57, 69, 73) und Beobachtungen bei Leberkranken (5, 25, 46—50, 55, 64).

Im allgemeinen unterliegen die Kortikosteroide folgenden 3 Umwandlungen (14, 22, 23, 65):

1. Der Ring A wird mittels der Δ^4-3-Ketosteroid-Reduktase reduziert (40, 41, 67) und die durch die 3α-Hydroxysteroid-Dehydrogenase an C-3 entstehende Hydroxylgruppe (66) an Glukuronsäure oder Schwefelsäure gebunden. Durch diesen Vorgang entstehen Tetrahydrokortison, Tetrahydrokortisol und Allotetrahydrokortisol (THE, THF und ATF).

2. Die C-20-Ketogruppe wird zu einer Hydroxylgruppe reduziert, wobei Kortole und Kortolone entstehen (21, 22).

3. Die Seitenkette an C-17 wird abgespalten, wobei sich an C-17 eine Ketogruppe bildet (17-Ketosteroide).

Durch diese Umwandlungen verliert das Kortikosteroidmolekül weitgehend seine biologische Aktivität.

Durch die Untersuchungen von Burstein und Dorfman (9) wird erwiesen, daß das Meerschweinchen vorwiegend Kortisol synthetisiert und dieses unverändert, also nicht an Glukuronsäure gebunden, im Urin ausscheidet. Auch Peron und Dorfman (45) konnten durch ihre Steroidbestimmungen im Meerschweinchenurin zeigen, daß unter normalen Bedingungen hauptsächlich unveränderte Kortikosteroide ausgeschieden werden. Mithin gibt beim Meerschweinchen die Verfolgung der Ausscheidung der unveränderten Kortikosteroide, die im wesentlichen 17-Hydroxykortikosteroide sind und von denen das Kortisol den Hauptbestandteil bildet, in der Regel guten Einblick in die Steroidproduktion der Nebennierenrinde.

Die Besonderheit des Korticosteroidstoffwechsels beim Meerschweinchen wird durch die Beobachtungen von Brown-Grant et al. (8) verständlich. Diese zeigen, daß in der Leber des Meerschweinchens im Gegensatz zu anderen Tieren eine besonderst niedrige Aktivität der Δ^4-3-Ketosteroid-Reduktase vorliegt.

Eine gleiche Ketosteroid-Reduktase mit einer ungleich höheren Aktivität beschrieb Tomkins (67) in Rattenleberhomogenisaten.

Sowohl beim Meerschweinchen (8) als auch bei der Ratte (39) ist dieses Ferment nicht einheitlich und läßt sich aus Leberzellhomogenisaten in ein lösliches Ferment und in eine an Mikrosomen gebundene Fermentfraktion aufspalten.

McGuire und Tomkins (41) gelang es in dieser Fraktion für die verschiedenen Kortikosteroide spezifische Aktivitäten nachzuweisen, die auf eine Heterogenität dieser Fermentfraktion schließen lassen.

Die gleichen Autoren (40) zeigen weiterhin in ihren Versuchen, daß die gesamte Δ^4-3-Ketosteroid-Reduktase-Aktivität von Leberzellhomogenisaten erheblich zunimmt, wenn die Tiere 3 Tage lang mit Thyroxin vorbehandelt wurden. Überdies ergaben weitere Untersuchungen, daß nach 20tägiger Thyroxinbehandlung die an die Mikrosomen gebundene Δ^4-3-Ketosteroid-Reduktase vermehrt ist und daß diese Fermente unbedingt reduziertes Triphosphopyridinnukleotid (TPNH) als Koferment benötigen. Das TPNH stellt somit den limitierenden Faktor für die Aktivität der Δ^4-3-Ketosteroid-Reduktase dar.

Ferner beobachteten Glock und McLean (24) an Rattenleberhomogenisaten, daß nach 8tägiger Thyroxinbehandlung die Aktivität der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (Eingangsferment des Pentosezyklus) gesteigert ist. McGuire und Tomkins (40) stellten sogar bereits nach 3tägiger Thyroxin-

behandlung eine vermehrte Aktivität dieses Fermentes fest. Bei dieser Umsetzung wird Glukose-6-Phosphat zu 6-Phosphoglukonsäure oxydiert, wobei pro Molekül oxydierten Glukose-6-Phosphates ein Molekül TPNH entsteht.

Diese Befunde machen es wahrscheinlich, daß das Thyroxin über eine Steigerung der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Aktivität zu einer vermehrten Produktion von TPNH führt. Die Zunahme des TPNH bewirkt sodann seinerseits eine erhöhte Aktivität der Δ^4-3-Ketosteroid-Reduktase und damit einen gesteigerten Abbau von Kortikosteroiden.

Außerdem fördert das TPNH nicht nur die Bildung von Tetrahydroderivaten (THE, THF usw.), sondern auch die von Kortolen und Kortolonen und die Entstehung der 17-Ketosteroide (14).

Interessant sind die Mitteilungen von Hellman et al. (28) und Vrbová (70). Diese Autoren beobachteten beim Hyperthyreoidismus des Menschen neben einer vermehrten Produktion von Kortikosteroiden auch eine Verschiebung des Verhältnisses von Kortisol zu Kortison zugunsten des Kortisons in den Blut- und Harnmetaboliten. Nach DeVenuto und Westphal (14) vermittelt TPNH auch diese Umwandlung der 11-Hydroxykortikosteroide in 11-Oxokortikosteroide.

Aus diesen Darlegungen ergibt sich somit, daß das Thyroxin durch seinen Einfluß auf eine Reihe von Oxydo-Reduktionsvorgängen in der Leber zu einem vermehrten Abbau von Kortikosteroiden führt. Dieser beschleunigte Kortikosteroidstoffwechsel erklärt somit die bekannte Nebennierenrindenhypertrophie (10, 11, 30, 34—37, 72) und die Zunahme der Kernvolumina in der Fasciculata welche auch in den eigenen Versuchen beobachtet wurde. Soll ein konstanter, biologisch aktiver Kortikosteroidspiegel im Blut gewährleistet sein, so muß sich mit einem gesteigerten Kortikoidabbau eine gesteigerte Synthese verbinden. Das notwendige Gleichgewicht zwischen beiden Vorgängen wird durch das Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-System vermittelt; denn eine erhöhte Kortikosteroidabbaurate bedeutet einen Abfall biologisch wirksamer Kortikosteroide im Blut, wodurch eine stärkere kortikotrope Funktion des Hypophysenvorderlappens ausgelöst wird. Diese gesteigerte ACTH-Inkretion fördert die Steroidsynthese in der Nebennierenrinde (26) und zeigt sich im histologischen Bild als eine Hypertrophie (54), bzw. als Volumenzunahme der Fasciculatakerne (3, 68) [1,2]. Die gleiche Meinung vertreten Peterson (48), Yates (72), Urquhart et al. (69) und Hellman et al. (28).

Die Hypothese eines gesteigerten Kortikosteroidabbaus in der Leber wird dadurch bekräftigt, daß in unseren Versuchen (A—F) die Zunahme des Kernvolumens in der Fasciculata nicht von einem Anstieg der 17-OHCS im Urin begleitet wird. Es ist wahrscheinlich, daß das von der Nebennierenrinde vermehrt produzierte Kortisol in der Leber in Metaboliten umgewandelt wird, die mit der

[1]) Bemerkenswert ist die Feststellung (69, 40), daß weder Kortisol noch ACTH die Kortikosteroidabbaurate der Leber beeinflussen.

[2]) Thyroxin bewirkt auch in der Nebennierenrinde über TPNH eine erhöhte Kortikosteroidproduktion (40), jedoch nur unter Vermittlung von ACTH (26, 51).

angegebenen 17-OHCS-Bestimmungsmethode nicht faßbar sind. Diese Methode erfaßt nur Steroide, die sich in organischen Lösungsmitteln (Dichlormethan) lösen und an ihrer Seitenkette an C-17 eine 17,21-Dihydroxy-20-oxo-Gruppierung zeigen. Nicht erfaßt werden somit alle wasserlöslichen Glukuronide, ebensowenig die Kortole und Kortolone und auch nicht die 17-Ketosteroide.

In diesem Sinne ist auch das Ergebnis unseres Versuches D zu deuten, wonach beim Meerschweinchen mit 5tägiger Thyroxinvorbehandlung selbst eine hohe Dosis von ACTH zu keiner Steigerung der 17-OHCS-Ausscheidung im Urin führte. Wahrscheinlich wird der nach der ACTH-Gabe erfolgende erhöhte Kortikosteroidausstoß aus dem Rindenorgan vollständig durch die durch Thyroxin gesteigerte Kortikosteroid-Abbaurate abgefangen. Bei der mäßigen Thyroxindosis kann eine relative Nebennierenrindeninsuffizienz als Ursache für den fehlenden Anstieg der 17-OHCS-Ausscheidung nach ACTH wohl kaum in Betracht gezogen werden.

Zusammenfassung

In Versuchen mit Meerschweinchen wurde das Verhalten der 17-OHCS-Ausscheidung im Urin nach Thyroxin- und nach TSH-Gaben verfolgt. Ferner wurden die Zellkernvolumina in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde und die Zellhöhen in den Schilddrüsenfollikeln der Versuchstiere bestimmt.

1. Sowohl nach Thyroxin- als auch nach TSH-Gaben erfolgte keine Veränderung der 17-OHCS-Ausscheidung im Vergleich zu den Kontrollen. Auch die Verabreichung von ACTH nach vorangegangener Thyroxinbehandlung ergab keinen Anstieg der 17-OHCS-Ausscheidung.

Thyroxin- und TSH-Gaben führten zu einer Zunahme des Zellkernvolumens in der Zona fasciculata. Die Epithelhöhe der Schilddrüsenfollikel nahm erwartungsgemäß nach Thyroxin ab und nach TSH zu.

2. Aus der Volumenzunahme der Zellkerne in der Zona fasciculata nach Thyroxin und TSH wird eine vermehrte Stimulierung der Nebennierenrinde durch ACTH ersichtlich. Das Ausbleiben des bei vermehrter Stimulierung zu erwartenden Anstiegs der 17-OHCS-Ausscheidung muß daher mit großer Wahrscheinlichkeit auf einen gesteigerten Abbau der 17-OHCS zu nicht faßbaren Metaboliten zurückgeführt werden.

3. Der mögliche Weg des Kortikosteroidabbaus und die im Schrifttum niedergelegten Beziehungen des Thyroxins zu den Fermenten des Steroidabbaues in der Leber werden diskutiert. Dabei wird insbesondere auf die Beeinflussung der Δ^4-3-Ketosteroid-Reduktase durch Thyroxin und auf die Notwendigkeit von TPNH für die Aktivität dieses Fermentes verwiesen.

Schrifttum

1. Baumann, E. J., and D. Marine: Endocrinology **36,** 400 (1945). — 2. Berkheiser, S. W.: J. clin. Endocr. Springfield **15,** 44 (1955). — 3. Boguth, W., H. Langendorff und E. Tonutti: Med. Welt **1951,** 408. — 4. Brooks, R. V., B. S. Hetzel, R. R. McSwiney and F. T. G. Prunty: J. Endocr. **15,** 320 (1957). — 5. Brown, H., D. G. Willardson, L. T. Samuels and F. H. Tyler: J. clin. Invest. **33,** 1524 (1954). — 6. Brown, H., E. Englert, S. Wallach and E. L. Simons: J. clin. Endocr. Springfield **17,** 1191 (1957). — 7. Brown, H., E. Englert and S. Wallach: J. clin. Endocr. Springfield **18,** 167 (1958). — 8. Brown-Grant, K., E. Forchielli and R. E. Dorfman: J. biol. Chem. Baltimore **235,** 1317 (1960). — 9. Burstein, S., and R. J. Dorfman: J. biol. Chem. Baltimore **206,** 607 (1954). — 10. Dean, H. W., and R. O. Greep: Endocrinology **41,** 243 (1947).

— 11. De Bastiani, G., L. Sperti e P. Zatti: Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. **32,** 232 (1956). — 12. Decourt, J., J.-P. Michard et J. Louchart: Ann. endocr., Paris **20,** 72 (1959). — 13. De Gennes, L., H. Bricaire et J. Guillon: Presse méd., Paris **63,** 587 (1955). — 14. De Venuto, F., und U. Westphal: Biochim. Biophys. Acta **54,** 294 (1961). — 15. Di Paolo, E., A. Lodi und P. Puddu: Endocr. sc. costituz., Bologna **25,** 274 (1958). — 16. Donhoffer, S., J. Varnai und E. Szieberth-Horváth: Pflügers Arch. ges. Physiol. **266,** 642 (1958). — 17. Eartly, H., and C. P. Leblond: Endocrinology **54,** 249 (1954).. — 18. Eik-Nes, K., and K. R. Brizee: Amer. J. Physiol. **184,** 371 (1956). — 19. Forchielli, E., K. Brown-Grant und R. J. Dorfman: Proc. Soc. exp. Biol. **99,** 594 (1958). — 20. Freedman, H. H., und A. S. Gordon: Proc. Soc. exp. Biol. and Med. **75,** 729 (1950). — 21. Fukushima, D. K., N. S. Leeds, H. L. Bradlow, T. H. Kritchevsky, M. B. Stokem and T. F. Gallagher: J. biol. Chem. Baltimore **212,** 449 (1955). — 22. Fukushima, D. K., H. L. Bradlow, L. Hellman, B. Zumoff und T. F. Gallagher: J. biol. Chem. Baltimore **235,** 2246 (1960). — 23. Gallagher, T. F.: Acta Endocrinologica, Suppl. **50,** 93 (1960). — 24. Glock, G. E., und P. McLean: Biochem. J. **61,** 390 (1955). — 25. Gompertz, D., und A. A. Maudl: Brit. Med. J. **5078,** 1020 (1958). — 26. Haynes, R. C., Jr., und L. Berthet: J. biol. Chem., Baltimore, **225,** 115 (1957). — 27. Hechter, O., A. Zaffaroni, R. Jacobsen, H. Levy, R. W. Jeanloz, V. Schenker und G. Pincus: Recent Progr. Hormone Res., N. Y. **6,** 215 (1951). — 28. Hellman, L., H. L. Bradlow, B. Zumoff and T. F. Gallagher: J. clin. Endocr., Springfield **21,** 1231 (1961). — 29. Hill, S. R., Jr., R. S. Reis, P. H. Forsham und G. W. Thorn: J. clin. Endocr. Springfield **10,** 1375 (1950). — 30. Hoskins, R. G.: J. Amer. Med. Ass. **55,** 1742 (1910). — 31. Jakobson, Th.: Acta Endocr. **27,** 432 (1958). — 32. Kemp, A. D., A. Kappas, J. J. Salamon, F. Herling und T. F. Gallagher: J. biol. Chem. Baltimore **210,** 123 (1954). — 33. Kowalewski, K.: Acta Endocr. **27,** 257 (1958). — 34. Kracht, J., und M. Spaethe: Virchows Arch. path. Anatom. **323,** 174 (1953). — 35. Krüskemper, H. L., F. J. Kessler und C. Enneker: Z. ges. exper. Med. **134,** 131 (1961). — 36. Layani, F., A. Aschkenasy und J. Mignot: Ann. endocr. Paris **8,** 206 (1947). — 37. Levin, M. E., and W. H. Daughaday: J. clin. Endocr., Springfield **15,** 1499 (1955). — 38. Marine, D.: Amer. J. med. Sci. **180,** 767 (1930). — 39. McGuire, J. S., and G. M. Tomkins: Nature, London **182,** 261 (1958). — 40. Dies.: J. biol. Chem., Baltimore **234,** 791 (1959). — 41. Dies.: J. biol. Chem. Baltimore **235,** 1634 (1960). — 42. Melby, J. C., R. H. Egdahl, J. L. Story and W. W. Spink: Endocrinology **67,** 389 (1960). — 43. Mikulaj, L., und S. Németh: J. clin. Endocr., Springfield **18,** 539 (1958). — 44. Pagni, G., und J. J. Hoet: Folia endocr., Pisa **13,** 644 (1960). — 45. Peron, F. G., and R. J. Dorfman: Endocrinology **62,** 1 (1958). — 46. Peterson, R. E., J. B. Wyngaarden, S. L. Guerra, B. B. Brodie and J. J. Bunim: J. clin. Invest. **34,** 1779 (1955). — 47. Peterson, R. E., C. E. Pierce, J. B. Wyngaarden, J. J. Bunim und B. B. Brodie: J. clin. Invest. **36,** 1301 (1957). — 48. Peterson, R. E.: J. clin. Invest. **37,** 736 (1958). — 49. Peterson, R. E., and C. E. Pierce: J. clin. Invest. **39,** 741 (1960). — 50. Pfeffer, K. H., und W. Rohrbach: Klin. Wschr. **38,** 650 (1960). — 51. Roche, J., R. Michel und P. Jouan: C. R. Soc. Biol., Paris **153,** 255 (1959). — 52. Rosenthal, F. D., and F. Lees: Lancet **7042,** 340 (1958). — 53. Samuels, L. T., H. Brown, K. Eik-Nes, F. H. Tyler und O. V. Dominguez: Ciba Found. Coll. Endocr. **11,** 208 (1957). — 54. Sayers, G., A. White and C. N. H. Long: J. biol. Chem. Baltimore **149,** 425 (1943). — 55. Schedl, H. P., W. B. Bean, M. Franklin and K. Ditto: Metabolism **9,** 971 (1960). — 56. Schlechter, P., und M. Evoli: Endocr. sc. costituz. Bologna **23,** 63 (1956). — 57. Schriefers, H., und W. Korus: Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **318,** 239 (1960). — 58. Schwarz, K.: Klin. Wschr. **37,** 654 (1959). — 59. Selenkow, H. A., R. W. Sheppard and W. J. Reddy: J. clin. Endocr. Springfield **16,** 981 (1956). — 60. Shadaksharappa, K., N. O. Calloway, R. H. Kyle and R. W. Keeton: J. clin. Endocr. Springfield **11,** 1383 (1951). — 61. Silber, R. H., and C. C. Porter: J. biol. Chem., Baltimore **210,** 923 (1954). — 62. Smith, P. E., C. F. Greenwood and G. L. Foster: Amer J. Path. **3,** 669 (1927). — 63. Staib, W., W. Teller und W. Schmidt: Experientia, Basel **15,** 188 (1959). — 64. Streeten, D. H. P.: Gastroenterology **37,** 643 (1959). — 65. Thamm, Ch.: Chemie der Nebennierenrindenhormone, in R. Ammon und W. Dirscherl; Fermente, Hormone, Vitamine. Bd. II; Stuttgart, 1960. — 66. Tomkins, G. M.: J. biol. Chem. Baltimore **218,** 437 (1956). — 67. Ders.: J. biol. Chem. Baltimore **225,** 13 (1957). — 68.

Tonutti, E., F. Bahner und E. Muschke: Endokrinologie, Leipzig **31,** 266 (1954). — 69. Urquhart, J., F. E. Yates and A. L. Herbst: Endocrinology **64,** 816 (1959). — 70. Vrbová, H.: Ein Beitrag zur Frage der Nebennierenrinden-Winkler, G., R. Blobel, M. Herrmann und E. Tonutti: Endokrinologie, Leipzig, im Druck.
72. Yates, F. E., J. Urquhart und A. L. Herbst: Amer. J. Physiol. **195,** 373 (1958). — 73. Dies.: Amer. J. Physiol. **199,** 65 (1958). — 74. Zarrow, M. X., and W. L. Money: Endocrinology **44,** 345 (1949). — 75. Zarrow, M. X., and I. G. Zarrow: Proc. Soc. exper. Biol. Med. **76,** 620 (1951).

(Eingang bei der Redaktion 3. 1. 1963)

Anschr. d. Verf.:
Anatomisches Institut d. Univ. Bonn
53 Bonn
Nußallee 10

ENDOKRINOLOGIE
Jährlich erscheinen 2 Bände mit je 6 Heften. Bezugspreis pro Band DM 36,— zuzüglich Portogebühren

Satz und Druck: Buchdruckerei Paul Dünnhaupt, Köthen

Lebenslauf

Am 17. Dezember 1935 wurde ich, Fritz Johannes, als zweiter Sohn des Architekten und Zimmermeisters Hans Seif und dessen Ehefrau Anna, geb. Kuhn, zu Frankfurt am Main geboren.

Im Herbst 1942 trat ich dort in die Grundschule ein, 1944 wurden meine Eltern mit uns Kindern nach Nastätten im Taunus evakuiert.

1945 zogen wir nach Wäschenbeuren im Kreis Göppingen. In Göppingen besuchte ich von 1948 an das Gymnasium, das ich an Ostern 1954 mit der Obersekundareife verlassen mußte, um meinem Vater in seinem Architekturbüro in Schwäbisch Gmünd zu helfen.

Beim Oberschulamt Stuttgart legte ich im April 1957 die außerordentliche Reifeprüfung ab und begann mit dem Wintersemester 1957/58 das Studium der Medizin an der Universität Tübingen. Hier bestand ich im Oktober 1958 das Vorphysikum, im März 1960 das Physikum und am 1. Juli 1963 das Staatsexamen.